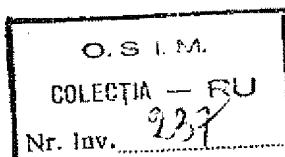


REPUBLICA
SOCIALISTĂ
ROMANIA



CONSILIUL NAȚIONAL
PENTRU
ȘTIINȚA ȘI TEHNOLOGIE

OFICIUL DE STAT
PENTRU
INVENȚII ȘI MĂRCI



Nr. curent: 15081

① DESCRIEREA INVENȚIEI 63861

① Complementară la invenția nr. :

② Dosar nr. : 80 086

③ Data înregistrării : 26.09.1974

④ Prioritate convențională :

⑤ Data :

⑥ Țara :

⑦ Certificat nr. :

⑧ Data publicării : 15.09.1978

⑨ Int. Cl. 2 : C 07 D 215/12

⑪ Solicitant :

chim. Gheorghe Balica,
dr. Ion Păun,
dr. Eugenia Gavrilă,
Constanța Mihai,
dr. Mirela Tăpuțescu,
Leontin Brașoveanu,
Craiova

⑫ Inventator :

chim. Gheorghe Balica,
dr. Ion Păun,
dr. Eugenia Gavrilă,
Constanța Mihai,
dr. Mirela Tăpuțescu,
Leontin Brașoveanu

⑬ Titular :

Întreprinderea de medicamente,
„Terapia”,
Cluj-Napoca

⑭ Derivat al hidrazidei acidului izonicotinic și procedeu pentru prepararea acestuia

1

Prezenta invenție se referă la un derivat al hidrazinei acidului izonicotinic cu acțiune tuberculostatică și la un procedeu de preparare a sa.

Sînt cunoscuți numeroși compuși cu acțiune tuberculostatică : conteben, streptomycină, para-aminosalicilatul de sodiu, hidrazida acidului izonicotinic (rimifon sau HIN); etionamida sau nizotinol, pirazinamida, tebamicinul, fintozidul.

Deoarece hidrazida acidului izonicotinic (rimifon sau HIN) reprezintă cel mai eficient medicament antituberculos cunoscut; literatura menționează în acest sens derivați ai săi (hidrazone de la HIN cu toxicitate mai mică decît a HIN-ului ca : ftivazidul, saluzidul, galatonul etc). Cu toate acestea, acești derivați ai HIN-ului, fiind de fapt hidrazone, sînt hidrolizați în organismul uman în HIN, care în multe cazuri în decursul tratamentului produce diverse sindrome neurologice etc.

Se cunoaște un procedeu prin care se prepară hidrazone de compuși carbonilici, de 2-hidrazino-8-chinolinol sau de 2-(1-metilhidrazino)-8-chinolinol pentru teste antitumorale.

2

Se cunosc de asemenea săruri cu hidrazină ale 8-hidroxichinolinei sau 2-(hidroxifenil)-benzazoliilor.

Compușii cunoscuți cu acțiune antituberculoasă prezintă dezavantajul că sînt uneori toxici sau în multe cazuri ineficace și greu accesibili.

Invenția de față înlătură aceste dezavantaje lărgind gama derivaților HIN-ului cu un nou compus cu formula :

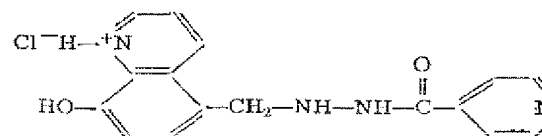
5

10

15

20

25



care este solid, sub formă de pulbere microcristalină de culoare galben citric, puțin solubil în apă, solubil în acizi minerali diluați la rece și în soluții apoase de alcoholi la cald, cu punct de topire 258 ... 259°C cu descompunere; procedeu pentru prepararea sa constă în tratarea 5-clormetil-8-hidroxichinolinei cu hidrazida acidului izonicotinic în raport echimo-

lecular, la reflux, în mediu de alcanol inferior și în prezența unui bicarbonat alcalin.

Se dă în continuare un exemplu de realizare a procedurii conform invenției.

Clorhidratul de 5-clorometil-8-hidroxi-chinolină se obține după indicațiile din literatură din 8-hidroxi-chinolină și formaldehidă 37% prin barbotare de acid clorhidric gazos uscat cu un randament de 70% din teorie.

Într-o instalație de reflux se refluxează pe baia de apă timp de 3 ore un amestec de 1,37 g (0,01 mol) HIN farmaceutic pulvis (hidrazida acidului izonicotinic) în 50 ml alcool etilic 95%, 2,3 g (0,01 mol) clorhidrat de 5-clorometil-8-hidroxi-chinolină fin mojarat și 0,84...0,9 g (0,01 mol) de carbonat acid de sodiu. Adăugarea clorhidratului de 5-clorometil-8-hidroxi-chinolină și a carbonatului acid de sodiu se face numai după ce HIN-ul s-a dizolvat în alcool. După 3 ore de reflux se filtrează amestecul fierbinte la vid și precipitatul galben obținut se spală de 3 ori cu 5 ml de alcool etilic 80% fierbinte pentru îndepărtarea urmelor de clorură de sodiu. În final se efectuează spălarea cu 5 ml alcool absolut. Produsul obținut se usucă în exicator pe clorură de calciu anhidră. Se purifică prin refluxări repetate (3...4 ori) din alcool etilic 90%. După purificare randamentul este de 70% din teorie; punct de topire 258...259°C cu descompunere. Analiza elementară de azot a furnizat următoarele date:

N % calculat	N % găsit
16,94	16,86 ; 17,30 ; 17,00.

Procedeu de preparare poate avea loc și în alt alcanol inferior ca solvent în locul etanolului.

Activitatea tuberculostatică s-a verificat in vitro pe mediul de cultură Löwenstein însemnat cu bacili Koch, dovedindu-se a fi eficace în concentrații de 30, 40 și 50 μg (bacili Koch au fost inhibați de către acest produs timp de 3 luni de zile).

Procedeu, conform invenției, prezintă următoarele avantaje:

— se obține un nou derivat al HIN-ului care, administrat peroral nu provoacă în organism avitaminoză B6 și are o remarcabilă eficacitate față de bacilul Koch (30 μg) in vitro;

Șef sector examinare : chim. Georgeta Tenca

Examinator : ing. Alexandra Voicu

— se folosește drept materie primă oxina, substanță ușor accesibilă;

— noul derivat al HIN-ului este ușor solubil în apă.

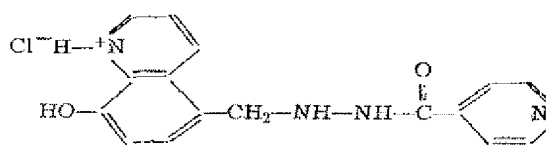
5

Reven dicări

1. Derivat al hidrazidei acidului izonicotinic caracterizat prin aceea că are structura chimică conform formulei

10

15



20

și este un compus solid, sub formă de pulbere microcristalină, de culoare galben citric, puțin solubil în apă, solubil în acizi minerali diluați la rece și în soluții apoase de alcanoli la cald, cu punct de topire 258...259°C cu descompunere.

25

2. Procedeu pentru prepararea derivatului conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că se tratează un mol de 5-clorometil-8-hidroxi-chinolină cu 1 mol de hidrazidă a acidului izonicotinic, reacția avînd loc la reflux, în mediu de alcanol inferior și în prezența unui bicarbonat alcalin.

30

Referințe bibliografice

35

Terry Rudolf ș. a. 2-Hidrazino-8-chinolinol și derivații săi, J. Med. Chem., 10(5) 981 (1967), conform CA 68 ; 104 939 h.

40

Brevet, S.U.A., nr. 3 740 831
J. Burckhalter, S. Johnson, J. Am. Chem. Soc. 73, 4837 (1951)

45

Dr. N. Dumitrescu, Dr. S. Kaufman, Dr. N. Mita, *Tuberculostatice românești*, MIC, pp. 11—35

Dr. E. Clorănescu, *Medicamente de sinteză*, ediția a II-a, Editura tehnică, București, 1966, pp. 631—647

50

A. M. Halletki, *Chimia farmaceutică* (l. rusă), Leningrad, 1966, pp. 357—366

Végh Antal, Szász György, Takás Mihali, *Gyógyszerészi Kémia* (l. maghiară), Medicina könyvkiado, Budapest, 1972, pp. 641—647.

55